



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA  
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

U.O.: Medicina Interna 1A

Direttore: Prof. Maria Domenica Cappellini

Pad. Granelli II piano – Via Francesco Sforza, 35 – 20122 Milano

DH: Tel. 02/5503.3493 – 6322

Fax: 02/5503.3665

E-mail: [anemie\\_congenite@policlinico.mi.it](mailto:anemie_congenite@policlinico.mi.it)



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO  
DIPARTIMENTO DI MEDICINA INTERNA

## **BORSA DI STUDIO OGGETTO DI CONTRIBUTO LIBERALE da parte dell'Associazione Talassemici e Drepanocitici Lombardi Onlus (ATDL)**

### **TITOLO: "L'ERITROEXCHANGE NEL TRATTAMENTO DELL'EPATOPATIA FALCEMICA"**

Le sindromi Falcemiche costituiscono un gruppo di patologie monogeniche ereditarie che si trasmettono secondo modalità mendeliana recessiva. Sono caratterizzate dalla presenza di una variante emoglobinica (HbS) in omozigosi nel caso dell'Anemia a Cellule Falciformi o Drepanocitosi (Sickle Cell Anemia, SCA - HbSS), forma più comune, o in eterozigosi composta con una mutazione talassemica, nel caso della Talasso-Drepanocitosi (HbS/ $\beta$ thal), o con altra forma di emoglobinopatia (es. HbS/HbC).

Le manifestazioni cliniche delle Sindromi Falcemiche sono dovute a due principali processi fisiopatologici: episodi di vaso-occlusione che conducono al danno tissutale da ischemia/riperfusion e grado variabile di emolisi.

Le complicanze delle Sindromi Falcemiche sono numerose, e sono rappresentate da: crisi dolorose vaso-occlusive, necrosi asettica del femore, Acute Chest Syndrome, stroke ischemico/emorragico, ipertensione polmonare, insufficienza renale cronica, crisi da sequestro splenico, infarti splenici, priapismo, ulcere, sepsi, colelitiasi ed epatopatia.

La terapia dei pazienti affetti da sindromi falcemiche, comprendono, oltre all'idratazione ed all'analgesia anche con l'utilizzo di antidolorifici maggiori (oppioidi), la terapia emotrasfusionale, la terapia medica con Idrossiurea e l'eritroexchange (EE).

L'eritroexchange è stata proposta come opzione terapeutica potenzialmente più efficace a livello epatico rispetto alla classica terapia trasfusionale "top-up transfusion" o al trattamento con idrossiurea; questa ha lo scopo di mantenere i livelli di HbS al di sotto del 30% circa, di rimuovere i globuli rossi falcizzati ed i globuli rossi maturi, riportare la funzione epatica allo steady-state e rispetto alle convenzionali emotrasfusioni determina un minore sovraccarico di ferro.

L'epatopatia nelle Sindromi Falcemiche è una complicanza rara, ma potenzialmente molto grave, maggiormente frequente nell'età adulta; è sostenuta da diversi agenti eziologici e si manifesta attraverso un'ampia eterogeneità fenotipica. L'epatopatia può essere causata dalla falcizzazione delle emazie, causa di vaso-occlusione ed ischemia acuta, dal sequestro epatico con conseguente colestasi, dai fenomeni emolitici reiterati e dal sovraccarico marziale e da infezioni virali da virus epatotropi, prevalentemente derivati dal regime emotrasfusionale. Un altro determinante dell'epatopatia legato alla presenza di emolisi cronica tipica delle SCD, è lo sviluppo di calcoli pigmentari, con conseguente colelitiasi, colecistite ed ostruzione biliare acuta e cronica da coledocolitiasi. Lo spettro clinico del coinvolgimento epatico varia da moderate alterazioni degli



ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO DI NATURA PUBBLICA D.M. 29-12-2004  
Via Francesco Sforza, 28 - 20122 Milano - Telefono 02 5503.1 - Fax 02 58304350  
Codice Fiscale e Part. IVA 04724150968



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA  
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

U.O.: Medicina Interna 1A

Direttore: Prof. Maria Domenica Cappellini

Pad. Granelli II piano – Via Francesco Sforza, 35 – 20122 Milano

DH: Tel. 02/5503.3493 – 6322

Fax: 02/5503.3665

E-mail: [anemie\\_congenite@policlinico.mi.it](mailto:anemie_congenite@policlinico.mi.it)

L'UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO  
DIPARTIMENTO DI MEDICINA INTERNA

indici di funzionalità epatica in pazienti asintomatici, a quadri di insufficienza epatica. L'istologia epatica dei pazienti affetti da epatopatia falcemica è caratterizzata dalla presenza di eritrociti falcizzati intrasinusoidali che possono ostruire il flusso ematico e determinare aree emorragiche con sviluppo di fibrosi epatica anche severa e cirrosi nodulare.

La terapia con eritroexchange, routinariamente eseguita in molti Centri italiani ed esteri al fine di trattare gli episodi di dolore acuto dovuti alle crisi vaso-occlusive, grazie alla riduzione della viscosità ematica, si è rivelata utile anche nel ridurre il sovraccarico marziale trasfusionale se paragonata ad un classico regime emotrasfusionale. Un ruolo importante è stato inoltre evidenziato nella prevenzione di eventi ischemici cerebrali. È noto in letteratura, anche se solo sulla scorta di casi sporadici di pazienti affetti da Drepanocitosi, il ruolo dell'eritroexchange nel migliorare quei quadri di epatopatia falcemica che potenzialmente potrebbero esitare in insufficienza epatica ed avere come unico possibile trattamento il trapianto di fegato.

Gli scopi principali del progetto sono quelli di:

- valutare l'utilità del trattamento con eritroexchange in pazienti affetti da Sindromi Falcemiche che hanno sviluppato epatopatia cronica ad impronta colestatica, monitorando: la riduzione degli indici di stasi e necrosi epatica; la riduzione degli indici di emolisi; le variazioni della quota percentuale di HbS;
- definire il ruolo di tale terapia, eseguita preferibilmente in fase precoce, quale alternativa al trapianto di fegato, con conseguente contenimento dei costi sanitari;
- valutare l'impatto dell'eritroexchange, eseguito in preparazione dell'eventuale trapianto epatico, sull'outcome post-trapianto.

Verranno pertanto valutati gli indici di emolisi, di stasi epatica, di necrosi epatica mediante esecuzione di esami ematochimici; i parametri emocromocitometrici e il dosaggio della percentuale di HbS; il grado di danno epatico attraverso l'esecuzione dell'ecografia addominale e del Fibroscan ed eventualmente verrà rieseguita una valutazione istologica mediante biopsia epatica. I pazienti verranno sottoposti a procedure di eritroexchange circa ogni 40 giorni.

Attualmente sono seguiti presso il Centro Anemie Congenite della Fondazione IRCCS "Ca' Granda", Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, 77 pazienti adulti affetti da Sindrome Falcemica. Venti pazienti affetti da Drepanocitosi, tredici da eterozigosi composta HbS/HbC e quarantaquattro da Talasso-Drepanocitosi.

Nell'ambito del progetto verranno trattati i pazienti con epatopatia falcemica ad impronta colestatica in progressione verso quadri di insufficienza epatica; al momento attuale sei pazienti presentano queste caratteristiche.

I risultati attesi consistono nella riduzione dei livelli di HbS, degli indici di stasi e necrosi epatica e di emolisi, miglioramento dell'istologia epatica e stabilizzazione del quadro epatico con conseguente revisione dell'approccio trapiantologico.



ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO DI NATURA PUBBLICA D.M. 29-12-2004  
Via Francesco Sforza, 28 - 20122 Milano - Telefono 02 5503.1 - Fax 02 58304350  
Codice Fiscale e Part. IVA 04724150968



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA  
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

U.O.: Medicina Interna 1A

Direttore: Prof. Maria Domenica Cappellini

Pad. Granelli II piano – Via Francesco Sforza, 35 – 20122 Milano

DH: Tel. 02/5503.3493 – 6322

Fax: 02/5503.3665

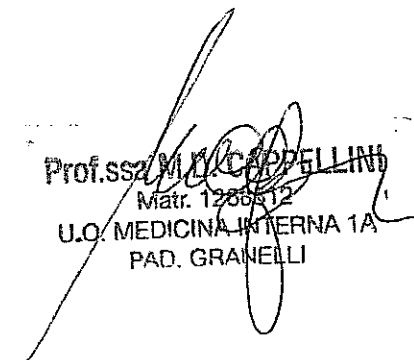
E-mail: [anemie\\_congenite@policlinico.mi.it](mailto:anemie_congenite@policlinico.mi.it)

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

DIPARTIMENTO DI MEDICINA INTERNA

Nel caso in cui ci fosse una rapida progressione dell'epatopatia falcemica richiedente trapianto di fegato, i risultati attesi consistono nella riduzione dei fattori predittivi negativi potenzialmente condizionanti l'outcome trapiantologico quali elevati valori di HbS, di bilirubina e degli indici di stasi e necrosi epatica.

Qualora la metodica si rivelasse efficace nel trattamento di questa complicanza, verrà proposta presso altri centri l'applicazione e l'inserimento nelle linee guida della patologia.

  
Prof.ssa M. D. CAPPELLINI  
Matr. 1288612  
U.O. MEDICINA INTERNA 1A  
PAD. GRANELLI



ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO DI NATURA PUBBLICA D.M. 29-12-2004  
Via Francesco Sforza, 28 - 20122 Milano - Telefono 02 5503.1 - Fax 02 58304350  
Codice Fiscale e Part. IVA 04721150968

BORSA DI RICERCA

Proponente	Tema del Progetto e Responsabile	Durata	Obiettivo del Progetto	Gruppo di lavoro o Unità Operativa
ATDL - Associazione Talassemici e Drepanocitici Lombardi Onlus	L'EritroExchange nelle Sindromi Drepanocitiche - Responsabile: Prof.ssa Maria Domenica Cappellini	Sei mesi	Valutare l'utilità del trattamento con EritroExchange in pazienti affetti da Sindromi Falcemiche ed epatopatia cronica ad impronta colestatica. Definire il ruolo dell'EritroExchange quale alternativa al trapianto di fegato, con conseguente contenimento dei costi sanitari. Valutare l'impatto dell'EritroExchange, eseguito in preparazione dell'eventuale trapianto epatico, sull'outcome post-trapianto.	Unità Operativa Medicina Interna 1 A - Centro Anemie Congenite - Direttore: Prof.ssa Maria Domenica Cappellini

° Titolo di studio richiesto: Laurea in Medicina e Chirurgia

° Altre esperienze eventualmente richieste (da non dettagliare eccessivamente):  
Esperienza nella diagnosi, monitoraggio e trattamento delle Sindromi Drepanocitiche e Talassemiche

° Onere complessivo: Euro 13000

° Pubblicità dell'avviso: Albo dell'Ente

Sul Sito Internet

Data: 01/10/12

Responsabile Procedimento  
Prof.ssa M.D. Cappellini  
Matr. 1268512  
U.O. MEDICINA INTERNA 1A  
PAD. GRANELLI